

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Прилепской Веры Николаевны на диссертацию Обуховой Елизаветы Александровны на тему «Прогностические критерии озлокачествления доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Тема диссертационного исследования Обуховой Елизаветы Александровны имеет актуальное значение, так как посвящена ранней диагностике и прогнозированию течения предраковых заболеваний шейки матки. Рак шейки матки занимает второе место в мире по заболеваемости и смертности среди злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы. Участились случаи выявления рака шейки матки у молодых девушек, не успевших в полной мере реализовать свою репродуктивную функцию. Поэтому рак шейки матки – это не только медицинская, но и социальная проблема.

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении дисплазии шейки матки. Доказана роль ВПЧ-инфекции, окислительного стресса и хронического воспаления в патогенезе рака шейки матки. Опубликованы научные данные об изменении экспрессии канцерогенных длинных некодирующих РНК при некоторых онкологических заболеваниях. Ведется активный научный поиск маркеров, позволяющих провести дифференциальную диагностику неизмененных тканей, дисплазии и рака шейки матки: определение мРНК генов E6 и E7, p16ink4a, Ki-67, E-кадгерина, белка pAkt, сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF), циклооксигеназы-2 (COX2), теломеразы (hTERT), белков апоптоза (PTEN, Bcl-2, Bax), металлопротеиназ (MMP2, MMP9) и онкомаркера SCC. Несмотря на повсеместное внедрение скрининга и программ вакцинации, показатели

заболеваемости и смертности от рака шейки матки остаются высокими. Отсутствует единый алгоритм ведения пациенток с интраэпителиальными поражениями легкой степени. Не разработано прогностических критериев, позволяющих определить возможность злокачественного перерождения заболеваний шейки матки. Поэтому, несмотря на большое количество работ, посвященных данному вопросу, проблема ранней диагностики и поиска прогностических маркеров прогрессирования дисплазии шейки матки продолжает оставаться актуальной и недостаточно разработанной.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Обуховой Елизаветы Александровны обусловлена адекватной программой и объемом обследования, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение и выводы. Цель исследования сформулирована четко и полностью раскрыта. Методы исследования современные, информативны и способны к комплексной эффективной диагностике. Обследовано 210 пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки, что достаточно для получения достоверных результатов. Автором выполнено современное трудоемкое исследование, включающее клинико-анамнестический, микроскопический, цитологический, лабораторный, инструментальный и патоморфологический методы исследования. Дополнительно проведено молекулярно-генетическое исследование уровня экспрессии генов PON1, PON2, PON3, linc-ROR и MALAT1 в эпителии шейки матки здоровых женщин и при наличии доброкачественных и предраковых заболеваний. Значимое повышение экспрессии канцерогенных длинных некодирующих РНК и генов, кодирующих ферменты антиоксидантной системы, подтверждает роль митохондриальной дисфункции, окислительного стресса, нарушения процессов пролиферации и апоптоза в развитии интраэпителиальных повреждений. Все исследования автора научно

обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистические методы диссертационной работы соответствуют стандартам, предъявляемым к доказательной медицине, и обеспечивает достоверность полученных результатов. Научные положения, выносимые на защиту четко сформулированы, обоснованы результатами и соответствуют поставленным задачам.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые проведено исследование экспрессии мРНК PON1, PON2, PON3, днРНК linc-ROR и MALAT1 методом Real-time PCR в эпителии шейки матки здоровых женщин и при заболеваниях шейки матки. Выявлена прямая зависимость между изменением экспрессии генов PON2, PON3, linc-ROR и MALAT1, уровнем вирусной нагрузки и степенью интраэпителиальных повреждений. Подтверждена роль окислительного стресса, нарушения процессов пролиферации и апоптоза в прогрессировании дисплазии шейки матки. Методом бинарной логистической регрессии разработан индекс риска малигнизации, позволяющий выделить группу высокого риска по развитию рака шейки матки и скорректировать тактику ведения пациенток с LSIL.

#### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования Обуховой Елизаветы Александровны следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. Наиболее важными результатами проведенного диссертационного исследования является возможность изменения тактики ведения у пациенток с LSIL на основании изменения уровня экспрессии PON2, PON3, linc-ROR, MALAT1 и расчета индекса риска малигнизации (ИРМ) с учетом онкологической настороженности. Определены новые прогностические критерии злокачественного перерождения эпителия шейки матки, на основании которых возможно определить пациенток, угрожаемых

по риску развития рака шейки матки. Доказана роль митохондриальной дисфункции, окислительного стресса, нарушения процессов пролиферации и апоптоза в патогенезе дисплазии шейки матки. Предложенная прогностическая модель позволяет выявить группу высокого риска по прогрессированию дисплазии и развитию рака шейки матки, сократить срок динамического наблюдения и выбрать оптимальный вариант хирургического лечения в данной группе пациенток. Результаты научной работы могут быть использованы в качестве практических рекомендаций врачам акушерам-гинекологами для оптимизации наблюдения и лечения заболеваний шейки матки с учетом онкологической настороженности.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена традиционно, соответствует требованиям ВАК, изложена на 141 странице печатного текста и включает введения, обзора литературы, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Следует отметить, что диссертация написана грамотным языком в научном стиле, текст диссертации четко структурирован по разделам, что облегчает восприятие. Работа построена методически правильно. Правильная последовательность решения задач привела к достижению цели данного исследования. Список литературы включает 16 публикаций на русском языке и 181 на иностранном языке. Иллюстративный материал содержит 39 таблиц и 33 рисунка.

Во введении раскрыта актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, грамотно изложена научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Основная цель работы — оценка прогнозирования течения заболеваний шейки матки на основе разработки новых молекулярно-генетических диагностических критериев опухолевой трансформации для выбора дифференцированной тактики ведения пациенток. Шесть задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Впервые автором проведено молекулярно-

генетическое исследование уровня экспрессии генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты организма PON1, PON2 и PON3, днРНК linc-ROR, регулирующей репрограммирование плюрипотентных стволовых клеток и подавляющей индукцию опухолевого протеина p53 при повреждении ДНК, в эпителиальных клетках шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Изучены особенности экспрессии днРНК MALAT1 в нормальном эпителии, при доброкачественных и предраковых заболеваниях шейки матки. Автором разработан индекс риска малигнизации, позволяющий выявить пациенток группы высокого риска по прогрессированию дисплазии шейки матки и вовремя скорректировать тактику ведения с учетом онкологической настороженности.

Критический анализ 197 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования. В обзор литературы включены все доступные авторитетные источники информации по данной теме. В работе проанализированы как классические доктрины, так и результаты последних исследований, что, несомненно, приводит к четкому пониманию актуальности исследования, решенных и нерешенных вопросов проблемы патологии шейки матки. Рассмотренные в обзоре литературы современные проблемы диагностики нарушений реакций клеточного цикла и возникновения мембранного окислительного стресса при интраэпителиальных повреждениях шейки матки вызывают научный интерес к поиску новых ранних прогностических маркеров неопластической трансформации цервикального эпителия.

Глава материалы и методы исследования включает дизайн исследования, критерии включения и исключения, технические особенности применяемых методов исследования и методы статистической обработки полученных результатов. В исследовании использованы современные микробиологические, цитологические, патогистологические, молекулярно-генетические и малоинвазивные хирургические методы обследования и лечения. Ретроспективный анализ анамнестических данных и молекулярно-

генетический анализ экспрессии мРНК PON1, PON2 и PON3, днРНК linc-ROR и MALAT1 достаточны для решения цели исследования и позволяют проводить сопоставление прогностической ценности различных (клинических, лабораторных, цито- и морфологических) методов обследования пациенток с заболеваниями шейки матки. Методы исследования современны и способны к комплексной эффективной диагностике. Количество пациенток 210 проспективно и ретроспективно достаточно для получения достоверно значимых результатов. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждают достоверность результатов и делают обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» содержит разделы, освещающие основные результаты, полученные в результате исследования. В разделах 3.1 – 3.3 проведен детальный анализ результатов клинко-анамнестического, микроскопического, цитологического, молекулярно-генетического, инструментального и патоморфологического методов исследования. Результаты исследования сопоставлены с клинко-анамнестическими данными, что позволило выявить наиболее значимые факторы риска развития заболеваний шейки матки. Разделы 3.6 – 3.8 посвящены изучению экспрессии генов PON1, PON2, PON3, linc-ROR и MALAT1 в эпителии здоровых женщин и при наличии доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки. Выявлена зависимость изменения уровня экспрессии изучаемых генов от вирусной нагрузки и степени интраэпителиальных повреждений. В разделах 3.9 – 3.10 представлена прогностическая модель озлокачествления заболеваний шейки матки и даны рекомендации по ведению пациенток с морфологически подтвержденным LSIL.

В главе 4 «Обсуждение результатов исследования» автор подробно анализирует полученные результаты, сопоставляет их с данными других исследователей и делает выводы о перспективах дальнейших исследований.

Представленный материал в этом разделе обобщает и связывает полученные результаты, что позволяет воспринимать работу как обособленное и завершенное исследование.

Диссертация содержит 6 выводов, которые логично завершают анализ исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации, вытекающие из представленного материала хорошо обоснованы, сформулированы корректно и лаконично, а также, несомненно, будут полезны для применения в клинической практике акушерами-гинекологами. Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 4 опубликованных работах, из которых 3 научные работы входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Положения, выносимые диссертантом для публичной защиты, прошли успешную апробацию и были доложены на научных конференциях и съездах.

Существенных замечаний по содержанию, представлению материала и оформлению текста диссертационной работы нет. В качестве научной дискуссии хочется задать соискателю два вопроса:

1. Можно ли использовать изученные маркеры для точной диагностики CIN II - CINIII?
2. Как производится расчет индекса риска малигнизации (ИРМ) и в каких конкретных случаях целесообразно его проводить?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Обуховой Елизаветы Александровны на тему «Прогностические критерии озлокачествления доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых

можно квалифицировать как новое решение актуальной задачи гинекологии – определение тактики ведения пациенток с заболеваниями шейки матки с учетом онкологической настороженности, имеющая важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. No 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. No 335, от 10.11.2017 г. No 1093 и от 20.03.2021 г. No 426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.